

Meningitis neumocócica en la infancia. Revisión de 28 casos

S. Mencía Bartolomé, J. Casado Flores, C. Marín Barba,
M. González-Vicent y M.J. Ruiz López.

Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Universitario del Niño Jesús.
Universidad Autónoma de Madrid.

(*An Esp Pediatr* 2000; 53: 94-99)

Objetivo

Describir las características epidemiológicas, clínicas y los indicadores pronóstico de las meningitis neumocócicas ingresadas en un hospital pediátrico de Madrid.

Pacientes y métodos

Estudio retrospectivo de 28 niños que ingresaron en el hospital por meningitis neumocócica diagnosticados mediante la identificación de *Streptococcus pneumoniae* en sangre o LCR, en el período comprendido entre 1990 y 1999. Se analizaron variables relacionadas con la evolución. Ningún paciente tenía déficit inmunológico previo, ninguno había recibido vacuna antineumocócica.

Resultados

La edad de los pacientes fue $2,7 \pm 2,9$ años (rango de 2 meses a 11 años). El 82% (23 casos) de los niños eran menores de 5 años. La relación niño-niña fue de 1:1. Los signos más frecuentes al ingreso fueron fiebre (100%), vómitos (57%), cefalea-irritabilidad (53%) y alteraciones hemodinámicas (10%). Los hallazgos neurológicos fueron: disminución del nivel de conciencia en 22 casos (escala de coma de Glasgow medio de $9,9 \pm 3,9$); convulsiones en 15 casos (53%); signos meníngeos positivos en 12 casos (42%) y midriasis arreactiva en 9 casos (32%). Precisarón ingreso en la unidad de cuidados intensivos 20 pacientes (71%). Al alta no presentaban secuelas 15 casos (53%); sordera 8 casos (28%); hemiparesia 4 casos (14%); hidrocefalia intensa 2 casos (7%), y retraso mental un caso (3,5%). Cuatro pacientes (14%) fallecieron. La baja puntuación en la escala de coma de Glasgow al ingreso y la TC craneal alterada se asociaron de forma significativa a mayor mortalidad y sordera ($p < 0,05$). La presencia de convulsiones, el electroencefalograma (EEG) alterado y la hipogluorraquia también se asociaron a la sordera ($p < 0,05$).

Conclusiones

Las meningitis producidas por *Streptococcus pneumoniae* tienen una alta morbimortalidad en la infancia. La

sordera neurosensorial es la secuela más frecuente secundaria a esta patología. La baja puntuación en la escala de coma de Glasgow al ingreso, la TC y el EEG alterados, así como las convulsiones y la hipogluorraquia se relacionaron con un peor pronóstico. La nueva vacuna conjugada antineumocócica permitirá una prevención eficaz desde los dos meses de edad y el descenso drástico de esta grave infección.

Palabras clave:

Meningitis. S. pneumoniae. Sordera. Coma. Pediatría.

PNEUMOCOCCAL MENINGITIS IN CHILDREN. REVIEW OF 28 CASES

Objective

To describe the epidemiological characteristics, clinical features and prognostic indicators of pneumococcal meningitis in children admitted to a children's hospital in Madrid.

Patients and methods

We retrospectively studied 28 children with a diagnosis of pneumococcal meningitis based on identification of *S. pneumoniae* in the blood or cerebrospinal fluid between 1990 and 1999. None of the children had previous immunological deficit or had received antipneumococcal vaccine.

Results

The mean age of patients was 2.7 ± 2.9 years (range: 2 months to 11 years). Eighty-two percent of the children were younger than 5 years old. Male to female ratio was 1:1. The most frequent signs on admission were fever (100%), vomiting (57%), headache and irritability (53%), and shock (10%). Neurologic findings were lowered level of consciousness in 22 patients (mean Glasgow Coma Sca-

Correspondencia: Dr. J. Casado Flores. Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos.
Hospital del Niño Jesús. Av. Menéndez Pelayo, 65. 28009. Madrid.

Recibido en septiembre de 1999.

Aceptado para su publicación en junio de 2000.

le score 9.9 ± 3.9); seizures in 15 (53%); neck stiffness in 12 patients (42%) and arreactive mydriasis in 9 patients (32%). Twenty patients (71%) required admission to the intensive care unit. On discharge 15 patients (53%) had no sequelae; 8 patients (28%) suffered deafness; 4 (14%) had hemiparesis; 2 (7%) had severe hydrocephalus and 1 patient (3.5%) had mental retardation. Four patients (14%) died. Findings with the strongest predictive value for death or deafness ($p > 0.05$) were coma and alterations in cranial computer tomography (CT). Seizures, alterations in electroencephalogram (EEG) and hypoglycorrachia were also prognostic indicators for deafness ($p < 0.05$).

Conclusions

Meningitis caused by *S. pneumoniae* is a significant cause of morbidity and mortality in children. Deafness is one of the most common and serious sequelae of pneumococcal meningitis. Sequelae were associated with coma, alterations in CT scan, seizures and hypoglycorrachia. The new, antipneumococcal conjugated vaccine will confer effective prevention from the age of 2 months and will produce a dramatic decrease in the incidence of this serious infection.

Key words:

Meningitis. *S. pneumoniae*. Deafness. Coma. Children.

INTRODUCCIÓN

La meningitis bacteriana (MB) en la infancia continúa produciendo importante morbimortalidad. La aplicación de la vacuna para *Haemophilus* tipo b está disminuyendo la tasa de incidencia de meningitis producidas por esta bacteria¹, cobrando mayor importancia relativa las producidas por otros gérmenes como *Streptococcus pneumoniae*.

La incidencia anual de meningitis neumocócica (MN) en la población es de aproximadamente 1,5 casos por cada 100.000 personas, siendo en los menores de 5 años donde alcanza unas cifras más elevadas (7 casos por 100.000 habitantes)². En España, antes de la utilización sistemática de vacuna contra *H. influenzae* tipo b, era el causante del 7,1% de las MB ocupando el tercer puesto tras *N. meningitidis* (68%) y *H. influenzae* (19,6%)^{3,4}. En la actualidad no existen datos fiables de la incidencia de este tipo de MB en nuestro medio. Dentro de las MB, *S. pneumoniae* es el germen responsable de los casos con peor evolución y pronóstico. En los últimos años, el tratamiento con nuevos agentes antimicrobianos no ha modificado de forma considerable la mortalidad ni las secuelas neurológicas.

Se revisa la forma de presentación, tratamiento y evolución de los pacientes con MN ingresados en un hospital pediátrico, en un período de 10 años y, se comenta la utilidad de la nueva vacuna conjugada antineumónica que permitirá la prevención desde los 2 meses de edad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un análisis retrospectivo de los niños ingresados en el hospital, con el diagnóstico de MN durante el período transcurrido entre 1990-1999 (10 años). El diagnóstico de MN se obtuvo por el aislamiento de *S. pneumoniae* en líquido cefalorraquídeo (LCR) o en sangre junto a un recuento de leucocitos en LCR mayor de $10/\text{mm}^3$.

Se analizaron las siguientes variables al ingreso: antecedentes de inmunodeficiencias, edad, sexo, evolución de la fiebre, antibióticos previos, escala de coma de Glasgow, presencia de convulsiones, número de leucocitos y concentraciones de proteína C reactiva (PCR) en sangre, hallazgos del LCR, TC craneal, EEG y tratamiento.

Para el estudio estadístico se utilizó el test exacto de Fisher en las variables cualitativas y el test de la U de Mann-Whitney en las cuantitativas. Los datos fueron analizados con el programa estadístico SPSS 8.0.

RESULTADOS

Fueron diagnosticados 28 casos de MN en 27 pacientes: 14 varones y 13 mujeres; uno de los varones presentó dos episodios de MN secundarios a una fístula de LCR. La edad media fue de $2,7 \pm 2,9$ años (rango de 2 meses a 11 años); 23 niños (82%) eran menores de 5 años y 17 de ellos (60%) menores de 2 años. El 92% aparecieron entre octubre y mayo, siendo marzo el mes dominante con 6 casos (21%). Ningún paciente tenía antecedentes de inmunodeficiencia previa ni historia sugestiva de déficit inmunitario.

Los signos más frecuentes que presentaron los pacientes antes del ingreso (fig. 1) fueron fiebre en todos los casos, con una duración media de 52 ± 49 h, vómitos en 16 casos (57%) acompañados de irritabilidad y cefalea en 15 casos (53%). La enfermedad se inició con shock séptico en 3 pacientes (10%). Diez niños habían recibido previamente antibióticos orales.

En la exploración al ingreso, los hallazgos neurológicos fueron los más importantes presentando: disminución del nivel de conciencia en 22 casos (puntuación media en la escala de coma de Glasgow de $9,9 \pm 3,9$); convulsiones de aparición precoz en las primeras 24 h de ingreso en 15 casos (53%), 4 de ellos evolucionaron a estado convulsivo; anomalías pupilares con midriasis arreactiva en 9 casos (32%), y signos meníngeos positivos en sólo 12 pacientes (42%). La ausencia de signos meníngeos no se relacionó de forma significativa con la edad ni con el tratamiento antibiótico previo. Del total de casos, precisaron ingreso en cuidados intensivos pediátricos (UCIP) 20 niños (71%) por alteraciones neurológicas graves o hemodinámicas. Trece de estos niños (46%) fueron trasladados directamente a la UCIP desde otros hospitales.

Entre los parámetros del laboratorio al ingreso, destacaron en sangre una cifra media de leucocitos/ mm^3 de

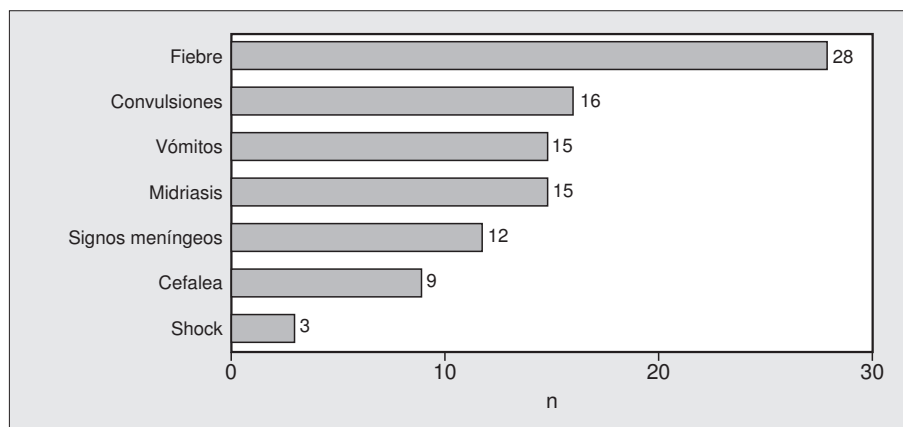


Figura 1. Hallazgos clínicos al ingreso.

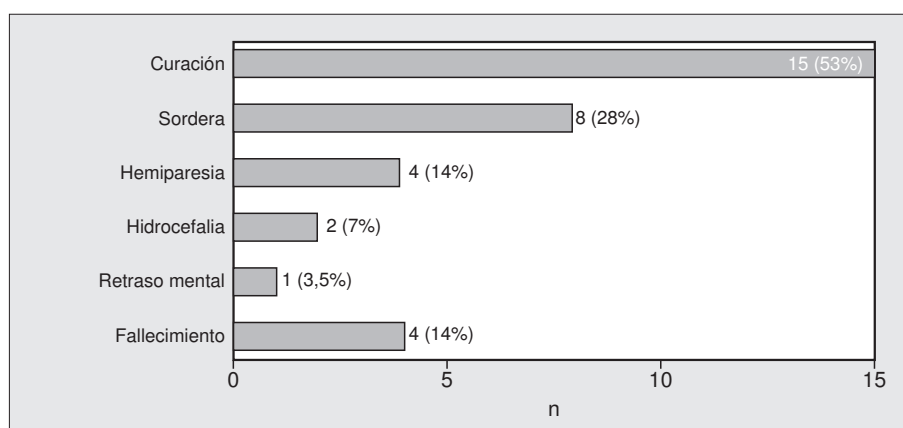


Figura 2. Evolución al alta de los pacientes con meningitis neumocócica.

20.872 ± 11.200 con predominio de neutrófilos (media de 77 ± 12%) y una PCR elevada de 11,5 ± 5,9 mg/dl. En el LCR los resultados medios fueron: células 1.880 ± 2.210 /mm³ (95% con predominio PMN); proteínas 206 ± 204 mg/dl; glucosa 39 ± 31 mg/dl.

La TC craneal se realizó en 22 pacientes, siendo normal en sólo 12 casos (54%). La TC craneal presentó signos de edema cerebral grave en 5 casos (23%), hidrocefalia marcada en 5 casos (23%) y lesiones graves de isquemia cerebral en 3 casos (13%). De los 18 casos en los que se realizó EEG, el trazado fue isoelectrico en 3 niños (16%), 5 casos tuvieron afectación corticosubcortical difusa (27%) y se produjeron alteraciones focales en 2 casos (11%), el resto cursó sin alteraciones. La respuesta de los potenciales evocados auditivos de tronco (PEAT) fue patológica en 13 de los 22 niños en los que se realizó (ausencia de respuesta con 95 decibelios), siendo en 11 de ellos bilateral y en 2 casos unilateral.

El tratamiento antibiótico empírico se inició con cefotaxima i.v. en 26 casos, y cefotaxima junto con ampicilina i.v. en 2 casos. Se añadió vancomicina i.v. en 16 de ellos tras identificarse *S. pneumoniae* en sangre o LCR y en tres casos rifampicina i.v. como tercer antibiótico por tórpida evolución. Se administró dexametasona i.v. en

14 pacientes a dosis de 0,15 mg/kg/6 h durante 4 días, en 11 de ellos se administró 30 min antes de la primera dosis de antibiótico.

En cuanto al pronóstico al alta (fig. 2), 15 niños (53%) no presentaban ningún tipo de secuela; en 8 casos (28%) persistía sordera neurosensorial; 4 casos (14%) con hemiparesia leve-moderada; en 2 casos (7%) con hidrocefalia grave que precisaron la colocación de una válvula de derivación ventriculoperitoneal, y en un caso (3,5%) retraso psicomotor profundo. Cuatro pacientes fallecieron (14%), tres de ellos en las primeras 48 h, secundario a edema cerebral grave y el otro por parada cardiorrespiratoria después de 35 días de ingreso.

Se realizó un estudio estadístico para comprobar si existía algún indicador pronóstico de muerte o sordera neurosensorial entre los hallazgos clínicos y de laboratorio al ingreso (tabla 1). Destacó una asociación estadística entre la baja puntuación en la escala de Glasgow y las alteraciones en la TC craneal con los fallecimientos y entre el Glasgow, convulsiones, alteraciones en la TCV craneal, alteraciones en el EEG e hipoglucorraquia con la sordera neurosensorial (p < 0,05). No se encontró relación significativa con la edad, sexo, duración de la fiebre, antibioterapia previa, leucocitos y PCR en sangre,

TABLA 1. Valores de los diferentes parámetros al ingreso en relación con el pronóstico

	Fallecimientos			Sordera		
	Sí	No	p	Sí	No	p
Edad (meses)	62 ± 59	26 ± 24	NS	33 ± 30	33 ± 33	NS
Sexo (V/H)	2/2	11/13	NS	6/7	7/8	NS
Fiebre (horas)	20 ± 20	58 ± 50	NS	51 ± 40	54 ± 56	NS
ATB previo (%)	1 (25)	9 (37)	NS	5 (38)	5 (33)	NS
Glasgow	4,2 ± 0,9	11 ± 11	0,002	7,1 ± 9,3	12,3 ± 9	0,006
Convulsiones (%)	4 (100)	11 (45)	NS	11 (84)	4 (26)	0,002
Leucocitos (/mm ³)	23.200 ± 2.960	20.545 ± 11.900	NS	19.590 ± 7.575	21.700 ± 13.270	NS
PCR (mg/dl)	1 ± 0,1	11,7 ± 5,5	NS	11 ± 6,6	10,9 ± 5,8	NS
Leuc-LCR (/mm ³)	4.860 ± 3.300	1.385 ± 1.550	NS	2.580 ± 2.890	1.265 ± 1.200	NS
Prot-LCR (mg/dl)	321 ± 379	185 ± 164	NS	330 ± 240	106 ± 86	NS
Gluc-LCR (mg/dl)	40 ± 45	38 ± 29	NS	25 ± 30	51 ± 26	0,01
TC alterada (%)	4 (100)	6 (33)	0,02	10 (76)	0 (0)	0,001
EEG alterado (%)	4 (100)	6 (42)	NS	9 (90)	1 (12)	0,04
Dexametasona (%)	2 (50)	12 (85)	NS	9 (69)	5 (33)	NS

ATB: antibiótico; Leuc: leucocitos; Prot: proteínas; Gluc: glucosa; Entre paréntesis se expresan cifras en porcentaje.

leucocitos y proteínas en LCR ni con el tratamiento con dexametasona.

DISCUSIÓN

En España se desconoce la incidencia real de MN así como su evolución. En un previo estudio multicéntrico, prospectivo, realizado en 11 UCIP se encontró que el 7% de las MB eran de etiología neumocócica⁴. En otro estudio retrospectivo, multicéntrico, realizado en 82 hospitales españoles, *S. pneumoniae* fue el responsable del 7,1% de las MB; en éste se identificaron 94 casos a lo largo de 5 años. En el presente trabajo hemos identificado 28 casos en un solo hospital, lo que representa probablemente sólo una parte de la incidencia real, ya que en muchos casos de MB no se identifica el agente causal. Esto sucedió en la mitad de las MB del estudio multicéntrico realizado en 82 hospitales.

El uso adecuado de la terapia antibiótica y las ventajas que actualmente proporcionan las unidades de cuidados intensivos en los casos de evolución desfavorable no han conseguido disminuir de manera significativa los índices de mortalidad ni las secuelas que han producido las MN en los últimos lustros⁵.

En pediatría, la edad de mayor incidencia de MN se encuentra en los menores de 5 años, correspondiendo a esta etapa el grupo de meningitis bacteriana con peor pronóstico^{6,7}. En nuestra serie el 82% de los casos se encontraban en este grupo de edad y el 60% tenían una edad inferior a 2 años.

En estudios previos el rango de mortalidad osciló entre el 13 y el 60%⁷⁻¹⁰, siendo significativamente más alta en niños y ancianos¹¹. En nuestro caso la mortalidad fue de un 14%, sucediendo en 3 de los 4 casos de forma aguda en las primeras 48 h tras el ingreso. En la infancia, las defunciones suelen ser secundarias al daño neu-

rológico que se produce en la fase aguda, hecho que contrasta con la edad adulta, donde la causa de muerte suele ser debida a fallo cardiorrespiratorio en pacientes con otros problemas añadidos⁸.

La MN también es responsable de un alto porcentaje de secuelas neurológicas. Laxer y Marks¹² presentaron una amplia serie con un 56% de casos de alteraciones neurológicas. En otros estudios oscilaron entre el 14 y el 57%^{5,13-15}; entre ellas destacó la hipoacusia neurosensorial con una frecuencia entre el 17 y el 45%^{5,16,17}. Baraff et al⁷, en un metaanálisis realizado de las publicaciones en lengua inglesa sobre el pronóstico de la meningitis bacteriana desde 1955, observaron que *S. pneumoniae* era el germen que con más frecuencia producía sordera (27,7%), por delante de *H. influenzae* (10,2%) y de *N. meningitidis* (6,4%). Varios estudios han demostrado que puede haber una recuperación total o parcial de la hipoacusia en los primeros 15 días, pasado ese tiempo la mejoría es muy poco frecuente^{16,17}. La realización de PEAT en la fase aguda ejerce un papel muy importante para documentar de forma temprana los casos de hipoacusia y para poder detectar una posible recuperación o un empeoramiento en los primeros días de tratamiento. Por otra parte, el diagnóstico precoz es de gran importancia para iniciar una rehabilitación educacional precoz y valorar la indicación de un implante coclear¹⁸. Otros déficit neurológicos que aparecen, como convulsiones, hemiparesias, espasticidad y ataxia, suelen tener una evolución más favorable. Feigin et al¹⁹ encontraron un 38,8% de niños con estas alteraciones en la fase aguda mientras que sólo se detectaron en el 11,1% a los 5 años. En nuestro caso presentaron sordera un 28% en el momento del alta hospitalaria, habiendo sido imposible el estudio de la evolución posterior de dichos pacientes. También encontramos otras alteraciones como hemipa-

resias, parálisis del tercer par craneal, donde en varios pacientes observamos importantes progresos con el inicio de la rehabilitación durante el ingreso.

Así como se ha demostrado el beneficio de la terapia con dexametasona i.v. en la fase inicial de las meningitis por *H. influenzae* b para prevenir la sordera, en el caso de las MN hay mayor controversia^{20,21}. Kennedy et al⁹ observaron en una serie de 97 niños una significativa disminución del índice de sordera en el grupo con corticoterapia administrada 30 min antes de la primera dosis de los antibióticos. Nosotros no encontramos diferencias significativas entre ambos grupos, si bien es verdad que su utilización no fue reglada y dependió del criterio del médico responsable.

Hemos encontrado una relación entre algunos parámetros clínicos y analíticos y el mal pronóstico. Las dos variables que se asociaron a una peor evolución fueron la puntuación baja en la escala de coma de Glasgow al ingreso (que fue altamente significativa en pacientes comatosos) y la presencia de alteraciones en la TC craneal. Además, se encontró que los parámetros estaban relacionados con la evolución posterior a sordera, la hipogluorraquia, la aparición de convulsiones y el EEG alterado ($p < 0,05$). Diferentes autores, en series más amplias, han encontrado otros indicadores de mal pronóstico, como el menor número de leucocitos en LCR²², la hiperproteorraquia^{13,22,23} e incluso un número de leucocitos en LCR superior a $5.000/\mu\text{l}$ ¹⁰. A pesar de que coinciden con los resultados hallados por otros autores^{5,8,10,13}, es justo aclarar que los de nuestro trabajo son menos consistentes por varios motivos, entre ellos por el tamaño muestral y, sobre todo, por ser un trabajo descriptivo y retrospectivo en el que no hay una unificación de criterios previos, tanto para la realización de las pruebas diagnósticas como para el tratamiento; esto motiva que los resultados estadísticos puedan estar sesgados.

Desde la incorporación de la vacuna conjugada contra *H. influenzae* b a los calendarios de inmunización rutinaria²⁴ en los lactantes en España y en la mayoría de los países occidentales, la meningitis por este germen ha disminuido drásticamente²⁵, incluso en los niños menores de 2 meses, no vacunados, habiendo casi desaparecido de nuestro medio.

Hasta ahora la vacuna antineumocócica existente de polisacárido capsular era poco efectiva antes de los 18-24 meses, por lo que sólo se administraba a partir de los dos años de edad y a los grupos de riesgo (déficit de inmunidad, ausencia de bazo). Además, la inmunogenicidad provocada por los antígenos del polisacárido capsular es escasa al activar la inmunidad humoral, pero no la de los linfocitos T cooperadores, por lo que la inmunidad era débil y sin memoria inmunológica. La reciente aparición de vacuna antineumocócica conjugada (conjugación de polisacárido capsular a proteínas trans-

portadoras) provoca respuesta inmune mixta humoral y celular, lo que permite una respuesta anamnésica eficaz cuando se administran dosis de recuerdo.

La vacuna conjugada antineumocócica es heptavalente, e incorpora los 7 serotipos neumocócicos más frecuentes en patología humana. Su administración es posible desde los 2 meses de edad (2,4 y 6 meses), habiéndose demostrado una excelente seguridad, tolerancia e inmunogenicidad²⁶. Una dosis de recuerdo que se administra a los 12-15 meses produce una protección duradera. Los niños entre 12 y 23 meses necesitan sólo dos dosis de vacuna y los mayores de 24 meses, una dosis.

Esta vacuna conjugada produce respuesta protectora incluso en aquellos niños con infección respiratoria recurrente, en los que la vacunación con polisacárido capsular (23 serotipos) fue inadecuada²⁷.

Recientemente la vacuna conjugada antineumocócica ha demostrado, en un estudio doble ciego realizado en 47.866 niños, ser altamente eficaz en la prevención de la meningitis y neumonía neumocócica (con una eficacia del 97%)²⁸, así como en la disminución de la incidencia de otitis media^{26,28}.

En conclusión, la meningitis neumocócica tiene una alta mortalidad y morbilidad produciendo secuelas neurológicas a pesar de un diagnóstico y tratamiento precoz en unidades de cuidados intensivos. La realización de TC craneal y de potenciales de tronco en fase aguda son importantes para valorar el daño neurológico y poder iniciar cuanto antes el tratamiento correspondiente. Los niños con baja puntuación en la escala de Glasgow al ingreso y con anomalías en la TC craneal evolucionaron desfavorablemente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Peltola H, Kilpi T, Anttila M. Rapid disappearance of *Haemophilus influenzae* type b meningitis after routine childhood immunisation with conjugate vaccines. *Lancet* 1992; 340: 592-594.
2. Klein JO. The epidemiology of pneumococcal disease in infants and children. *Rev Infect Dis* 1981; 3: 246-253.
3. Asociación Española de Pediatría (AEP). Meningitis bacteriana en la infancia. Situación actual en España: epidemiología y prevención. Madrid: Vía Gráfica y Serco Servicios de Marketing S.L; 1994.
4. Casado Flores J, García Teresa MA, Cambra F, Pilar Orive J, Teja JL, Rodríguez Núñez et al. Estudio prospectivo multicéntrico de la meningitis bacteriana grave pediátrica. *An Esp Pediatr* 1997; 47: 466-472.
5. Pikiş A, Kavaliotis J, Tsikoulas J, Tsikoulas P, Venzon D, Manios S. Long-term sequelae of pneumococcal meningitis in children. *Clin Pediatr* 1996; 2: 72-78.
6. Martínez M, García FJ, Martínez MI, Martínez A. Meningitis bacterianas. Estudio clínico-epidemiológico. Revisión de 8 años (1988-1995). *An Esp Pediatr* 1998; 48: 277-282.
7. Baraff IJ, Lee SI, Schriger DL. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 389-394.

8. Kirkpatrick B, Reeves DS, Mac Gowan AP. A review of the clinical presentation, laboratory features, antimicrobial therapy and outcome of 77 episodes of pneumococcal meningitis occurring in children and adults. *J Infect* 1994; 29: 171-182.
9. Kennedy WA, Hoyt MJ, McCracken GH. The role of corticosteroid therapy in children with pneumococcal meningitis. *Am J Dis Child* 1991; 145: 1374-1378.
10. Bohr V, Rasmussen N, Hanse B, Gade A, Kjersen H, Johnson N et al. Pneumococcal meningitis: an evolution of prognostic factors in 164 cases based on mortality and on a study of lasting sequelae. *J Infect.* 1985; 10: 143-157.
11. Henneber PK, Galaid EI, Marr JS. The descriptive epidemiology of pneumococcal meningitis in New York City. *Am J Epidemiol* 1983; 117: 484-491.
12. Laxer PM, Marks MI. Pneumococcal meningitis in children. *Am J Dis Child* 1977; 131: 850-853.
13. Kornelisse RF, Westerbeek CML, Spoor AB, Van der Heijde B, Spanjaard L, Neijens HJ et al. Pneumococcal meningitis in children: prognostic indicators and outcome. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1390-1397.
14. Pomeroy SL, Holmes SJ, Dodge PR, Feigin RD. Seizures and other neurologic sequelae of bacterial meningitis in children. *N Engl J Med* 1990; 323: 1651-1657.
15. Jadavji T, Biggar WD, Gold R, Prober CG. Sequelae of acute bacterial meningitis in children treated for seven days. *Pediatrics* 1986; 78: 21-25.
16. Vienny H, Despland PA, Lütschg J, Deonna T, Dutoit-Marco ML, Gander C. Early diagnosis and evolution of deafness childhood bacterial meningitis: a study using brainstem auditory evoked potentials. *Pediatrics* 1984; 73: 579-586.
17. Rasmussen N, Johnsen NJ, Borh VA. Otologic sequelae after pneumococcal meningitis: a survey of 164 consecutive cases with a follow-up of 94 survivors. *Laryngoscope* 1991; 101: 876-882.
18. Kaplan SL, Catlin FI, Weaver T, Feigin RD. Onset of hearing loss in children with bacterial meningitis. *Pediatrics* 1984; 73: 575-578.
19. Feigin RD. Bacterial meningitis beyond the neonatal period. En: Feigin RD, Cherry JD, editors. *Textbook of pediatric infectious diseases* (3ª ed.). Filadelfia: WB Saunders, 1992: 401-428.
20. Lebel MH, Freij BJ, Syrogiannopoulos GA, Chrane DF, Hoyt MJ, Stewart SM et al. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis: results of two double-blind, placebo-controlled trials. *N Engl J Med* 1988; 319: 964-971.
21. Odio CM, Faingezicht I, Paris M, Nassar M, Baltodano A, Rogers J et al. The beneficial effects of early dexamethasone administration in infants and children with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 1991; 324: 1525-1531.
22. Baird DR, Whittle HC, Greenwood BM. Mortality from pneumococcal meningitis. *Lancet* 1976; 2: 1344-1346.
23. Hoen B, Viel JF, Gérard A, Dureux JB, Canton P. Mortality in pneumococcal meningitis: a multivariate analysis of prognostic factors. *Eur J Med* 1993; 2: 28-32.
24. Madore DV. Impact of immunization on *Haemophilus influenzae* type b disease. *Inf Agen Dis* 1996; 5: 8-20.
25. Pertola H, Kilpi T, Anttila M. Rapid disappearance of *Haemophilus influenzae* type b meningitis after routine childhood immunization with conjugate vaccines. *Lancet* 1992; 340: 592-594.
26. Eskola J, Anttila M. Pneumococcal conjugate vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 543-551.
27. Sorensen RU, Leiva LE, Giangrosso PA, Butler B, Javier FC, Sacerdote DM et al. Response to a heptavalent conjugate *Streptococcus pneumoniae* vaccine in children with recurrent infections who are unresponsive to the polysaccharide vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 685-691.
28. Black S, Shcinefield H, Fireman B, Lewis F, Ray P, Hansen JR et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 187-195.